

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-123632

(43)Date of publication of application : 22.04.2004

(51)Int.Cl.

A61K 45/06
A61K 31/167
A61K 31/5415
A61P 17/00
A61P 25/04
A61P 29/00

(21)Application number : 2002-291405

(71)Applicant : MEDOREKKUSU:KK

(22)Date of filing : 03.10.2002

(72)Inventor : HAMAMOTO HIDETOSHI
YAMAZAKI KEIKO
YOKOYAMA HIDEKI
HIRATA AKIHIKO
FUJII TAKASHI

(54) ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a drastically excellent oxicam-based anti-inflammatory analgesic-containing preparation for external use, expressing effects including raising the delivery efficiency of the oxicam-based anti-inflammatory analgesic to affected parts, mitigating skin irritancy and suppressing the absorption drop of the preparation containing a high concentration of the analgesic through increasing the diffusibility of the oxicam-based anti-inflammatory analgesic after skin penetration.

SOLUTION: The anti-inflammatory and analgesic preparation for external use comprises a combination of the oxicam-based anti-inflammatory analgesic with a local anesthetic. For this preparation, any form is permitted, provided that it meets the requirements of preparation for external use.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

20.09.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]

Resolution painkilling external preparations characterized by containing oxicam system resolution analgesic and local anesthetic.

[Claim 2]

Resolution painkilling external preparations according to claim 1 whose rate of the above-mentioned local anesthetic to the above-mentioned oxicam system resolution analgesic 1 mass section is 0.2 - 5 mass section.

[Claim 3]

Resolution painkilling external preparations given in claims 1 and 2 whose above-mentioned local anesthetic is lidocaine.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]

The non-steroid system antiphlogistic sedative drug is known as an antiphlogistic sedative drug with former comparatively few side effects. This non-steroid system antiphlogistic sedative drug has the operation which controls generation of the prostaglandin in connection with inflammation or pain by checking the cyclooxygenase which carries out the catalyst of the first reaction among the arachidonate cascades which are the metabolic fates which reinforce a pain.

[0002]

However, since a prostaglandin is what demonstrates a variegated operation in in the living body while it has the operations which are not desirable, such as inflammation and pain, if generation of a prostaglandin is controlled by administration of a non-steroid system antiphlogistic sedative drug beyond the need, a critical side effect may produce it. For example, since the cyclooxygenase I-beam which is the isozyme of cyclooxygenase is related to gastric-mucosa protection or a kidney function, when this is checked by the non-steroid system antiphlogistic sedative drug, a digestive official failure and renal dysfunction may produce it.

Therefore, development as external preparations which cannot produce these side effects comparatively easily has been furthered about the non-steroid system antiphlogistic sedative drug.

[0003]

By the way, also in this non-steroid system antiphlogistic sedative drug, oxicam system resolution analgesic demonstrates the effectiveness excellent in chronic rheumatism, the osteoarthritis, lumbago, postoperative resolution painkilling, etc., it is marketed in every country in the world, and the ointment of the piroxicam in oxicam system resolution analgesic is known as external preparations.

[0004]

These oxicam system resolution analgesic content external preparations have been studied and developed with emphasis on percutaneous absorption using the concept of a drug delivery system. The dosage form design of until oxicam system resolution analgesic reaches into blood through the skin was placed and carried out to the viewpoint, and various techniques were developed. Many of those techniques have solved the problem by devising the dissolution disposition top of the drugs to a pharmaceutical preparation basis. (JP,3-38250,B, JP,10-87494,A) That is, what was dissolved using surfactants which raised pH by low-grade alkanolamine and dissolved piroxicam in water, such as a thing and polyoxyethylene sorbitan stearic acid ester, is mentioned. However, these techniques are hard to be called drug delivery system in true semantics. It is because oxicam system resolution analgesic content external preparations are the external preparations aiming at resolution painkilling of a local action mold and an oxicam system resolution analgesic reaching point is an organization with not the inside of blood but inflammation, or a pain. Although oxicam system resolution analgesic should just reach oxicam system resolution analgesic attainment into blood to dermis, the organization with inflammation or a pain is an organization of muscles usually deeper than it or a joint in many

cases, and the present condition is that the previous permeability or the diffusibility to an organization is considered not much, and a dosage form design is not carried out by dermis. Since the skin is a barrier with the external world to be sure, it may be the big proposition of the drug delivery system in oxicam system resolution analgesic content external preparations to exceed the obstruction, but transportation to the next ***** is also still more important, and an oxicam system resolution analgesic drug delivery system is completed only after solving all them.

[0005]

However, although the dissolution disposition top of the drugs to a pharmaceutical preparation basis leads to improvement in percutaneous absorption, it is considered not to lead to making oxicam system resolution analgesic reach *****.

[0006]

Moreover, it means that oxicam system resolution analgesic tends to remain in the skin, and causes a 2nd order-failure. A skin stimulus, slowdown of the absorption efficiency of high concentration oxicam system resolution analgesic pharmaceutical preparation, etc. are mentioned as the 2nd order-failure.

[0007]

As for a skin stimulus, it is possible that oxicam system resolution analgesic [itself] causes a stimulus with the rise of the oxicam system resolution analgesic concentration in skin tissue.

[0008]

Moreover, conventionally, oxicam system resolution analgesic pharmaceutical preparation concentration has [1% of pharmaceutical preparation or the pharmaceutical preparation of the concentration beyond it] an almost the same absorbed amount, and usually let about 1% be a ** value from effectiveness not changing, either. It is thought that it originates in oxicam system resolution analgesic diffusibility being low. Oxicam system resolution analgesic remains in the skin, the oxicam system resolution analgesic concentration in skin tissue rises, and a concentration gradient with oxicam system resolution analgesic content external preparations decreases, then it is thought that slowdown of absorption efficiency takes place.

[0009]

It can be said that it depends for those problems on oxicam system resolution analgesic own diffusibility. However, not much highly [oxicam system resolution analgesic own diffusibility], raising it meant reforming of the oxicam system resolution analgesic molecule itself, and it was difficult.

[0010]

In using the general oxicam system resolution analgesic as an antiphlogistic sedative drug as external preparations, the solution technical problem of the above situations to this invention makes oxicam system resolution analgesic arrive at an organization with the inflammation in a deep part, or a pain, as a result is in offer of the high oxicam system resolution analgesic content external preparations of the diffusibility aiming at overthrow of slowdown of the absorption efficiency of a skin stimulus and high concentration oxicam system resolution analgesic pharmaceutical preparation.

[0011]

[Means for Solving the Problem]

Resolution painkilling external preparations of this invention are characterized by containing oxicam system resolution analgesic and local anesthetic.

[0012]

As for the rate of the above-mentioned local anesthetic to the above-mentioned oxicam system resolution analgesic 1 mass section, it is desirable that it is 0.2 - 5 mass section, and lidocaine is suitable for it as the above-mentioned local anesthetic.

[0013]

[Embodiment of the Invention]

The greatest features which the external preparations concerning this invention possess themselves of are in diffusibility increase of a hypodermically after oxicam system resolution analgesic skin transparency of the conventional oxicam system resolution analgesic content

external preparations by making local anesthetic contain. Furthermore, slowdown of the absorption efficiency in the skin irritation and high concentration oxicam system resolution analgesic content external preparations accompanying the rise of the oxicam system resolution analgesic concentration in skin tissue is improved, and oxicam system resolution analgesic percutaneous absorption is also raised, and it succeeds in development of the oxicam system resolution analgesic content external preparations which were excellent by leaps and bounds.

[0014]

Below, the operation gestalt of this invention and its effectiveness are explained.

Although the oxicam system resolution analgesic external preparations concerning this invention are used as an antiphlogistic sedative drug, a chronic pain therapy application may be excepted. this invention persons are the range which overlaps this invention, and it is because it has applied for the external preparations for a chronic pain therapy separately.

[0015]

Although especially limitation will not be carried out if it is oxicam system resolution analgesic [which is used as drugs], as for "the oxicam system resolution analgesic" used for this invention, it is desirable to be able to mention piroxicam, tenoxicam, and lornoxicam, for example and to use it from these, choosing a kind or two sorts or more.

[0016]

Although especially limitation will not be carried out if conventionally used as medical-application local anesthetic, as for the "local anesthetic" used for this invention, it is desirable to be able to mention lidocaine, a tetracaine, procaine, dibucaine, benzocaine, the bupivacaine, mepivacaines, and these salts, for example, and to use it from these, choosing a kind or two sorts or more.

[0017]

The effectiveness that the local anesthetic which does not serve as a salt among these local anesthetic is expensive is shown, and lidocaine shows high effectiveness especially.

[0018]

When the content rate of local anesthetic is 0.2 – 5 mass section (preferably 0.5 – 3 mass section) to the oxicam system resolution analgesic 1 mass section, especially the above-mentioned effectiveness is high.

[0019]

The oxicam system resolution analgesic loadings blended with the external preparations of this invention have desirable 1 – 50 mass % to the whole external preparations. It is because a side effect will become strong if loadings become inadequate [an analgesic effect] for it to be under 1 mass % and exceed 50 mass %. Moreover, the loadings of the local anesthetic blended with the external preparations of this invention also have desirable 1 – 50 mass % to the whole external preparations. It is because a side effect will become strong if loadings become inadequate [an analgesic effect] for it to be under 1 mass % and exceed 50 mass %.

[0020]

Especially limitation will not be carried out if it is the dosage forms used as external preparations as a pharmaceutical form of the external preparations concerning this invention, although an ointment, lotions, aerosols, plaster, aqueous cataplasms, etc. can be mentioned, for example.

[0021]

It responds to the external preparations of this invention at the need. An excipient (for example, cellulose [, such as a saccharide; dextrin / , such as derivative-of-starch; carmellose sodium], such as white soft sugar; water soluble polymers, such as xanthan gum etc.), a coloring agent and lubricant (for example, stearin acid metal salt; sodium lauryl sulfate like calcium stearate and magnesium stearate --) A lauryl sulfate like lauryl magnesium sulfate; The derivative of starch in the aforementioned excipient etc., Binders (for example, an aforementioned excipient, aforementioned tuna gall, etc.), an emulsifier, a thickener, a wetting agent and a stabilizer (for example, Para hydroxybenzoic-acid ester; chlorobutanol like the methylparaben and propylparaben --) An alcohols; benzalkonium chloride like benzyl alcohol and phenyl ethyl alcohol; A phenol, phenols; thimerosal; like cresol -- acetic-anhydride; -- a sorbic acid etc. can blend a preservative, solvents (for example, water, ethanol, a glycerol, etc.), a solubilizing agent, a suspending agent, buffers (for example, carmellose sodium etc.), pH regulator, etc. with the usual

loadings.

[0022]

Although the amount of the external preparations used concerning this invention changes with the class of content active principle, a patient's symptoms, age, etc., generally it is desirable to apply once to several times per day to an adult. Furthermore, suitably, although applied one to twice per day, the count of administration may be increased depending on a symptom.

[0023]

[Example]

Next, although an example and the example of a trial are shown and this invention is explained in more detail, these do not limit this invention at all. In addition, all the values of the loadings in this example and the example of a comparison are mass %s.

[0024]

[Example 1]

By the formula of Table 1, lotions were prepared according to the usual manufacturing method.

[0025]

[Example 2]

By the formula of Table 1, lotions were prepared according to the usual manufacturing method.

[0026]

[Example 3]

By the formula of Table 1, lotions were prepared according to the usual manufacturing method.

[0027]

[Table 1]

処方

	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ピロキシカム	1	5	10
リドカイン	1	5	10
防腐剤	適量	適量	適量
セバシン酸ジエチル	残量	残量	残量

[0028]

[Example 4]

By the formula of Table 2, the ointment was prepared according to the usual manufacturing method.

That is, the thing, antiseptics, and white vaseline which dissolved piroxicam and lidocaine in sebacic-acid diethyl were mixed and created.

[0029]

[Example 5]

By the formula of Table 2, the ointment was prepared according to the same manufacturing method as an example 4.

[0030]

[Example 6]

By the formula of Table 2, the ointment was prepared according to the same manufacturing method as an example 4.

[0031]

[Table 2]

処方

	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ピロキシカム	1	5	10
リドカイン	1	5	10
防腐剤	適量	適量	適量
セバシン酸ジエチル	30	30	30
白色ワセリン	残量	残量	残量

[0032]

[The example 1 of a comparison]

By the formula of Table 3, lotions were prepared according to the usual manufacturing method.

[0033]

[The example 2 of a comparison]

By the formula of Table 3, lotions were prepared according to the usual manufacturing method.

[0034]

[The example 3 of a comparison]

By the formula of Table 3, lotions were prepared according to the usual manufacturing method.

[0035]

[The example 4 of a comparison]

By the formula of Table 3, lotions were prepared according to the usual manufacturing method.

[0036]

[Table 3]

処方

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
ピロキシカム	1	5	10	1
ジエタノールアミン	1.5	7.5	15	
プロピレングリコール	30	30	30	
エタノール	30	30	30	
防腐剤	適量	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量	
セバシン酸ジエチル				残量

[0037]

[The example 1 of a trial]

gelatin -- the purified water which adjusted 5 and a medium-chain-fatty-acid triglyceride so that 0.5 and a urea might be set to 0.3 and antiseptics might be set [carmellose sodium / 3 and] optimum dose and the whole quantity 100 in 1 and polysorbate 80 -- warming -- it mixed, it was made uniform, and cooled and gel was created. It carried out multistory [of examples 1, 2, and 3 and the examples 1, 2, 3, and 4 of a comparison] so that it might become 100 mg/cm² on the gel made into a depth of 4cm. It was left for seven days at 25 degrees C, and from the upper layer of gel, lower layer gels other than 1cm were started, and the piroxicam concentration of the gel was measured. Gel was mashed for the density measurement of piroxicam and it measured in high speed liquid chromatography after the extract with the methanol. The result was shown in Table 4.

[0038]

[Table 4]

ピロキシカムの浸透性

	ゲルのピロキシカム濃度 (mg / g)
実施例 1	0.23
実施例 2	0.7
実施例 3	1.18
比較例 1	0.27
比較例 2	0.65
比較例 3	0.64
比較例 4	0.11

[0039]

The examples 1, 2, 3, and 4 which are the external preparations containing oxicam system resolution analgesic and local anesthetic were clarified by that diffusibility is large compared with the examples 1, 2, and 3 of a comparison which are the external preparations only containing oxicam system resolution analgesic. In proportion to the piroxicam loadings of examples 1, 2, and 3, the piroxicam concentration diffused in the lower layer from 1cm is increasing. It compares and it cannot be said that the diffusing capacity of the examples 1, 2, and 3 of a comparison is proportional to piroxicam loadings. It was shown from this that the external preparations of this invention have good diffusibility.

[0040]

[The example 2 of a trial]

Examples 4, 5, and 6 were applied inside [overarm] six test subjects, 0.1g ointment was applied to the range of 2 about 2.5cm, it covered with gauze, and ointment was wiped off 24 hours after. Then, the skin stimulus of the pasting section was observed 1 hour, 24 hours, and 48 hours after. ** and those strong with a skin stimulus were judged [those without a skin stimulus] for - and those weak with a skin stimulus as +, and the result was shown in Table 5.

[0041]

[Table 5]

皮膚安全性試験

	判定	1 時間後	2 4 時間後	4 8 時間後
実施例 4	—	5	6	6
	±	1	0	0
	+	0	0	0
実施例 5	—	6	6	6
	±	0	0	0
	+	0	0	0
実施例 6	—	4	6	6
	±	2	0	0
	+	0	0	0

The figure of front Naka shows the number of test subjects contained in each category.

As for the above result, the examples 4, 5, and 6 which are the external preparations containing oxicam system resolution analgesic and local anesthetic were clarified by that there is almost no skin stimulus.

[0042]

[The example 3 of a trial]

Examples 4, 5, and 6 were applied inside [overarm] six test subjects, 0.1g ointment was applied to the range of 2 about 2.5cm, it covered with gauze, and ointment was wiped off 24 hours after. The wiped-off ointments were collected and the absorbed amount was measured from the oxcam system resolution analgesic concentration which measured the oxcam system resolution analgesic concentration, and remained. The methanol extracted measurement of oxcam system resolution analgesic concentration, and it was measured in high speed liquid chromatography.

The result was shown in Table 6.

[0043]

[Table 6]

	貼付残存率 (%)
実施例 4	89. 7
実施例 5	90. 1
実施例 6	89. 5

[0044]

When the examples 4, 5, 6, and 7 which are the external preparations which contain oxcam system resolution analgesic and local anesthetic by the above result all showed about 10% of absorption coefficient mostly regardless of content oxcam system resolution analgesic concentration and blended local anesthetic with oxcam system resolution analgesic content external preparations, it became clear to improve slowdown of the absorption efficiency in high concentration oxcam system resolution analgesic content external preparations.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-123632

(P2004-123632A)

(43) 公開日 平成16年4月22日(2004.4.22)

(51) Int. Cl. ⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 45/06

4 C 0 8 4

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/167

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/5415

A 6 1 K 31/5415

4 C 2 0 6

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/04

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-291405 (P2002-291405)

(22) 出願日 平成14年10月3日 (2002. 10. 3)

(71) 出願人 302005628

株式会社 メドレックス

香川県東かがわ市松原1055番地

(72) 発明者 ▲浜▼本 英利

徳島県板野郡北島町新喜来字中竿40-2
4

(72) 発明者 山崎 啓子

香川県大川郡大内町町田313-31

(72) 発明者 横山 英輝

徳島県徳島市末広五丁目1番12-5-1
03

(72) 発明者 平田 彰彦

徳島県鳴門市撫養町立岩元地87番地3
02

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 消炎鎮痛外用剤

(57) 【要約】

【課題】 オキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤において皮膚透過後のオキシカム系消炎鎮痛薬の拡散性を高めることにより、患部までのオキシカム系消炎鎮痛薬の輸送効率の上昇、皮膚刺激の軽減、高濃度オキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤の吸収率低下の抑制等の効果を発現させ、飛躍的に優れたオキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤を提供する。

【解決手段】 本発明の消炎鎮痛剤外用剤はオキシカム系消炎鎮痛薬および局所麻酔剤を同時に含有することを特徴とし、剤型としては外用剤としての剤型であればどのようなものでもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オキシカム系消炎鎮痛薬および局所麻酔剤を含有することを特徴とする消炎鎮痛外用剤。

【請求項 2】

上記オキシカム系消炎鎮痛薬 1 質量部に対する上記局所麻酔剤の割合が 0.2 ～ 5 質量部である請求項 1 に記載の消炎鎮痛外用剤。

【請求項 3】

上記局所麻酔剤が、リドカインである請求項 1 および 2 に記載の消炎鎮痛外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

【発明の属する技術分野】

従来、比較的副作用の少ない消炎鎮痛剤として、非ステロイド系消炎鎮痛剤が知られている。この非ステロイド系消炎鎮痛剤は、痛みを増強する代謝経路であるアラキドン酸カスケードのうち最初の反応を触媒するシクロオキシゲナーゼを阻害することによって、炎症や発痛に関わるプロスタグランジンの生成を抑制する作用を有する。

【0002】

ところがプロスタグランジンは、炎症や発痛といった好ましくない作用を有する一方で生体内において多彩な作用を発揮するものであるため、非ステロイド系消炎鎮痛剤の投与によりプロスタグランジンの生成を必要以上に抑制すると、重篤な副作用が生じる場合がある。例えば、シクロオキシゲナーゼのアイソザイムであるシクロオキシゲナーゼ I 型は、

20

胃粘膜保護や腎機能に関係しているため、これを非ステロイド系消炎鎮痛剤により阻害すると、消化官障害や腎機能障害が生じることがある。

従って、非ステロイド系消炎鎮痛剤について、これら副作用を比較的生じ難い外用剤としての開発が進められてきた。

【0003】

ところで、斯かる非ステロイド系消炎鎮痛剤の中でも、オキシカム系消炎鎮痛薬は、慢性リウマチ、変形性関節症、腰痛症、術後の消炎鎮痛などに優れた効果を発揮し、世界各国で市販されており、外用剤としてはオキシカム系消炎鎮痛薬の中のピロキシカムの軟膏剤が知られている。

【0004】

30

それらオキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤はドラッグデリバリーシステム概念を用い、経皮吸収に重点を置いて研究され、開発されてきた。皮膚を介して血中にオキシカム系消炎鎮痛薬が到達するまでを観点に置き製剤設計され、いろいろな技術が開発された。それらの技術の多くは製剤基剤に対する薬剤の溶解性向上を工夫することにより問題を解決してきた。(特公平 3-38250、特開平 10-87494) すなわち、低級アルカノールアミンで pH を上げ水にピロキシカムを溶解したもの、ポリオキシエチレンソルビタンステアリン酸エステルなどの界面活性剤を用いて溶解したものなどが挙げられる。しかしこれらの技術は、本当の意味でのドラッグデリバリーシステムとは言い難い。なぜなら、オキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤は局所作用型の消炎鎮痛を目的とした外用剤であり、オキシカム系消炎鎮痛薬の到達点は血中ではなく炎症や痛みのある組織であるからである。血中へのオキシカム系消炎鎮痛薬の到達には真皮までオキシカム系消炎鎮痛薬が到達すればよいが、炎症や痛みのある組織は通常それよりもっと深い筋肉や関節の組織であることが多く、真皮より先の組織への浸透性もしくは拡散性はあまり考えられて製剤設計されていないのが現状である。確かに皮膚は外界とのバリアーであるため、その障壁を越えることはオキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤におけるドラッグデリバリーシステムの大きな命題ではあるかもしれないが、次の深患部への輸送もさらに重要であり、それらすべてを解決して初めてオキシカム系消炎鎮痛薬のドラッグデリバリーシステムは完成される。

40

【0005】

しかし、製剤基剤への薬剤の溶解性向上は経皮吸収性向上にはつながるが、深患部にオキシカム系消炎鎮痛薬を到達させることにはつながらないと考えられる。

50

【0006】

また、それはオキシカム系消炎鎮痛薬が皮膚でとどまりやすいことを意味し、2次的障害を引き起こす。その2次的障害として皮膚刺激や高濃度オキシカム系消炎鎮痛薬製剤の吸収効率の鈍化等が挙げられる。

【0007】

皮膚刺激は皮膚組織でのオキシカム系消炎鎮痛薬濃度の上昇に伴いオキシカム系消炎鎮痛薬そのものが刺激を引き起こすことが考えられる。

【0008】

また、従来、オキシカム系消炎鎮痛薬の製剤濃度は1%の製剤でもそれ以上の濃度の製剤でも吸収量がほぼ同じで効果も変わらないことから、通常1%程度が適値とされている。それは、オキシカム系消炎鎮痛薬の拡散性が低いことに起因していると考えられる。オキシカム系消炎鎮痛薬が皮膚でとどまり、皮膚組織におけるオキシカム系消炎鎮痛薬濃度が上昇し、オキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤との濃度勾配が減少し、それで吸収効率の鈍化が起こると考えられる。

【0009】

それらの問題はオキシカム系消炎鎮痛薬自身の拡散性に依存するといえる。しかしオキシカム系消炎鎮痛薬自身の拡散性はあまり高くなく、それを高めることは、オキシカム系消炎鎮痛薬の分子そのものの改質を意味し、困難であった。

【0010】

上記のような状況から、本発明の解決課題は、消炎鎮痛剤として一般的なオキシカム系消炎鎮痛薬を外用剤として使用するにあたり、深い部分にある炎症や痛みのある組織にオキシカム系消炎鎮痛薬を到達させ、ひいては皮膚刺激、高濃度オキシカム系消炎鎮痛薬製剤の吸収効率の鈍化の打破を目的とした、拡散性の高いオキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤の提供にある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明の消炎鎮痛外用剤は、オキシカム系消炎鎮痛薬および局所麻酔剤を含有することを特徴とする。

【0012】

上記オキシカム系消炎鎮痛薬1質量部に対する上記局所麻酔剤の割合は、0.2～5質量部であることが好ましく、また、上記局所麻酔剤としては、リドカインが好適である。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明に係る外用剤が享有する最大の特長は、局所麻酔剤を含有せしめることにより、従来のオキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤のオキシカム系消炎鎮痛薬の皮膚透過後の皮下での拡散性増大にある。更に、皮膚組織でのオキシカム系消炎鎮痛薬濃度の上昇に伴う皮膚刺激性、高濃度オキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤における吸収効率の鈍化を改善し、またオキシカム系消炎鎮痛薬の経皮吸収性をも向上させ、飛躍的に優れたオキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤の開発に成功したものである。

【0014】

以下に、本発明の実施形態及びその効果について説明する。

本発明に係るオキシカム系消炎鎮痛薬外用剤は、消炎鎮痛剤として使用されるが、慢性疼痛治療用途は除外される場合がある。本発明者らは、本発明と重複する範囲で、別途慢性疼痛治療用外用剤を出願しているからである。

【0015】

本発明に使用される「オキシカム系消炎鎮痛薬」は、医薬品として使用されるオキシカム系消炎鎮痛薬であれば特に限定はされないが、例えばピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカムを挙げることができ、これらより一種または二種以上を選択して使用することが好ましい。

【0016】

本発明に使用される「局所麻酔剤」は、従来医療用局所麻酔剤として使用されているものであれば特に限定はされないが、例えばリドカイン、テトラカイン、プロカイン、ジブカイン、ベンゾカイン、ブピバカイン、メピバカインおよびこれらの塩を挙げることができる、これらより一種または二種以上を選択して使用することが好ましい。

【0017】

これら局所麻酔剤のうち、塩となっていない局所麻酔剤が高い効果を示し、また、リドカインが、特に高い効果を示す。

【0018】

局所麻酔剤の含有割合が、オキシカム系消炎鎮痛薬 1 質量部に対して 0.2～5 質量部（好ましくは 0.5～3 質量部）である場合に、特に上記効果が高い。

10

【0019】

本発明の外用剤に配合されるオキシカム系消炎鎮痛薬の配合量は、外用剤全体に対して 1～50 質量％が好ましい。配合量が 1 質量％未満であると鎮痛効果が不十分となり、50 質量％を超えると副作用が強くなるからである。また、本発明の外用剤に配合される局所麻酔剤の配合量も、外用剤全体に対して 1～50 質量％が好ましい。配合量が 1 質量％未満であると鎮痛効果が不十分となり、50 質量％を超えると副作用が強くなるからである。

【0020】

本発明に係る外用剤の剤型としては、例えば軟膏剤、ローション剤、エアゾール剤、硬膏剤、水性パップ剤などを挙げることができるが、外用剤として用いられている剤形であるならば、特に限定はされない。

20

【0021】

本発明の外用剤には、必要に応じて、賦形剤（例えば、白糖などの糖類；デキストリンなどのデンプン誘導體；カルメロースナトリウムなどのセルロース誘導體；キサンタンガムなどの水溶性高分子等）、着色剤、滑沢剤（例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；前記の賦形剤におけるデンプン誘導體等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤やマグロゴール等）、乳化剤、増粘剤、湿潤剤、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸等）、保存剤、溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）、溶解補助剤、懸濁化剤（例えば、カルメロースナトリウム等）、緩衝剤、pH調整剤などを通常の配合量で配合できる。

30

【0022】

本発明に係る外用剤の使用量は、含有有効成分の種類、患者の症状や年齢等により異なるが、一般的には、成人に対して 1 日 1 回～数回適用することが好ましい。更に好適には、1 日 1～2 回適用するが、症状によっては投与回数を増やしてもよい。

【0023】

【実施例】

40

次に、実施例および試験例を示し、本発明を更に詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。なお、本実施例および比較例における配合量の値は、全て質量％である。

【0024】

【実施例 1】

表 1 の処方で、通常の製造法によりローション剤を調製した。

【0025】

【実施例 2】

表 1 の処方で、通常の製造法によりローション剤を調製した。

【0026】

50

【実施例 3】

表 1 の処方で、通常の製造法によりローション剤を調製した。

【0027】

【表 1】

処方

	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ピロキシカム	1	5	10
リドカイン	1	5	10
防腐剤	適量	適量	適量
セバシン酸ジエチル	残量	残量	残量

10

【0028】

【実施例 4】

表 2 の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

すなわちピロキシカム及びリドカインをセバシン酸ジエチルに溶解したものと防腐剤と白色ワセリンを混合し作成した。

【0029】

【実施例 5】

表 2 の処方で、実施例 4 と同様の製造法により軟膏剤を調製した。

20

【0030】

【実施例 6】

表 2 の処方で、実施例 4 と同様の製造法により軟膏剤を調製した。

【0031】

【表 2】

処方

	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ピロキシカム	1	5	10
リドカイン	1	5	10
防腐剤	適量	適量	適量
セバシン酸ジエチル	30	30	30
白色ワセリン	残量	残量	残量

30

【0032】

【比較例 1】

表 3 の処方で、通常の製造法によりローション剤を調製した。

【0033】

【比較例 2】

表 3 の処方で、通常の製造法によりローション剤を調製した。

40

【0034】

【比較例 3】

表 3 の処方で、通常の製造法によりローション剤を調製した。

【0035】

【比較例 4】

表 3 の処方で、通常の製造法によりローション剤を調製した。

【0036】

【表 3】

処方

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
ピロキシカム	1	5	10	1
ジエタノールアミン	1.5	7.5	15	
プロピレングリコール	30	30	30	
エタノール	30	30	30	
防腐剤	適量	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量	
セバシン酸ジエチル				残量

10

【0037】

【試験例 1】

ゼラチンを 5、中鎖脂肪酸トリグリセリドを 3、カルメロースナトリウムを 1、ポリソルベート 80 を 0.5、尿素を 0.3、防腐剤を適量および全量 100 となるよう調整した精製水を加温混合し一様にして、冷却しゲルを作成した。4 cm の深さにしたゲル上に 100 mg/cm^2 となるように実施例 1, 2, 3, 比較例 1, 2, 3, 4 を重層した。25℃で 7 日間放置し、ゲルの上層より 1 cm 以外の下層のゲルを切り出し、そのゲルのピロキシカム濃度を測定した。ピロキシカムの濃度測定にはゲルをすりつぶしメタノールで抽出後、高速液体クロマトグラフィにて測定した。その結果を表 4 に示した。

20

【0038】

【表 4】

ピロキシカムの浸透性

	ゲルのピロキシカム濃度 (mg/g)
実施例 1	0.23
実施例 2	0.7
実施例 3	1.18
比較例 1	0.27
比較例 2	0.65
比較例 3	0.64
比較例 4	0.11

30

【0039】

オキシカム系消炎鎮痛薬および局所麻酔剤を含有する外用剤である実施例 1, 2, 3, 4 は、オキシカム系消炎鎮痛薬のみ含有する外用剤である比較例 1, 2, 3 に比べ、拡散性が大きいことが明らかとされた。実施例 1, 2, 3 のピロキシカム配合量に比例して、1 cm より下層に拡散したピロキシカム濃度が増加している。比べて、比較例 1, 2, 3 の拡散量はピロキシカム配合量に対して比例しているとはいえない。このことから本発明の外用剤は良好な拡散性を有していることが示された。

40

【0040】

【試験例 2】

実施例 4, 5, 6 を、被験者 6 人の上腕内側に約 2.5 cm^2 の範囲に 0.1 g の軟膏を塗布しガーゼで覆い、24 時間後に軟膏をふき取った。その後、1 時間、24 時間、48 時間後に貼付部の皮膚刺激を観察した。皮膚刺激なしを－、弱い皮膚刺激ありを±、強い皮膚刺激ありを＋として判定し、その結果を表 5 に示した。

【0041】

【表 5】

皮膚安全性試験

	判定	1 時間後	2 4 時間後	4 8 時間後
実施例 4	—	5	6	6
	±	1	0	0
	+	0	0	0
実施例 5	—	6	6	6
	±	0	0	0
	+	0	0	0
実施例 6	—	4	6	6
	±	2	0	0
	+	0	0	0

表中の数字は、それぞれのカテゴリーに含まれる被験者数を示す。

以上の結果により、オキシカム系消炎鎮痛薬および局所麻酔剤を含有する外用剤である実施例 4, 5, 6 は、皮膚刺激がほとんどないことが明らかとされた。

【0042】

【試験例 3】

実施例 4, 5, 6 を、被験者 6 人の上腕内側に約 2.5 cm^2 の範囲に 0.1 g の軟膏を塗布しガーゼで覆い、24 時間後に軟膏をふき取った。ふき取った軟膏剤を回収し、そのオキシカム系消炎鎮痛薬濃度を測定し残存したオキシカム系消炎鎮痛薬濃度より吸収量を計測した。オキシカム系消炎鎮痛薬濃度の測定はメタノールにて抽出し、高速液体クロマトグラフィにて測定した。その結果を表 6 に示した。

【0043】

【表 6】

	貼付残存率 (%)
実施例 4	89.7
実施例 5	90.1
実施例 6	89.5

【0044】

以上の結果によりオキシカム系消炎鎮痛薬および局所麻酔剤を含有する外用剤である実施例 4, 5, 6, 7 は含有オキシカム系消炎鎮痛薬濃度に関係なくほぼどれも 10 % 程度の吸収率を示し、オキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤に局所麻酔剤を配合すると高濃度オキシカム系消炎鎮痛薬含有外用剤における吸収効率の鈍化を改善することが明らかとなった。

。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 29/00

F I

A 6 1 P 29/00

テーマコード (参考)

(72)発明者 藤井 尊

徳島県鳴門市鳴門町高島字南4 4 6 番地

F ターム (参考) 4C084 AA20 MA02 MA63 NA14 ZA081 ZA891 ZB111

4C086 AA01 AA02 BC90 MA02 MA04 MA63 NA14 ZA08 ZA89 ZB11

4C206 AA01 AA02 GA19 GA31 MA02 MA04 MA83 NA14 ZA08 ZA89

ZB11

